

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N°

67

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
LASSALLE Josette
née le 5 Février 1930 à Meknès (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

"BROMURE ET CHLORURE DE METHYLENE"
INTOXICATIONS COMPARÉES

Président de Thèse : Professeur PIEDELIEVRE

Editions A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : LASSALLE

Prénom : Josette

Date de soutenance :

N° d'ordre

1

LASSALLE, Josette
"Bromure et chlorure de
méthyle" Intoxications
comparées
PARIS Dact. In 4° 39p
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

LASSALLE, Josette
"Bromure et chlorure de
méthyle" Intoxications
comparées
PARIS Dact. In 4° 39p
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

LASSALLE, Josette
"Bromure et chlorure de
méthyle" Intoxications
comparées
PARIS Dact. In 4° 39p
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

LASSALLE, Josette
"Bromure et chlorure de
méthyle" Intoxications
comparées
PARIS Dact. In 4° 39p
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

Année 1955

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
LASSALIE Josette
née le 5 Février 1930 à Melnès (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

"BROMURE ET CHLORURE DE METHYLE"

INTOXICATIONS COMPARÉES

Président de Thèse : Professeur PIEDELIEVRE

Editions A.G.E.M.P.

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DE BET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSEESSEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Campérolgie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
	{ Hôtel Dieu
	{ Broussais
Cliniques	{ DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales	{ Salpêtrière
	{ Cochin.....
	{ QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
	{ Hôtel Dieu
Cliniques	{ Bichat
Médicales	{ Cochin
	{ Broussais
	{ MOREAU (R.)
	{ DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des	
maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
	{ Tarnier
Cliniques	{ Baudelocque
Obstétricales	{ Port-Royal
	{ LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-phatologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)
Clinique Psychiâtrique infantile	HEUYER

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FTY (B.)
Embryologie	CIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESCILLE (E.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	KESECAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	DARIEFF (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.)
	OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) pr.s.ch.,
	BUSSER (F.), GUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch.
	DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.),
	MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophtalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DOTART (A.), LAFOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (St) TURIAF (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mlle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Physique médicale	DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	N...
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

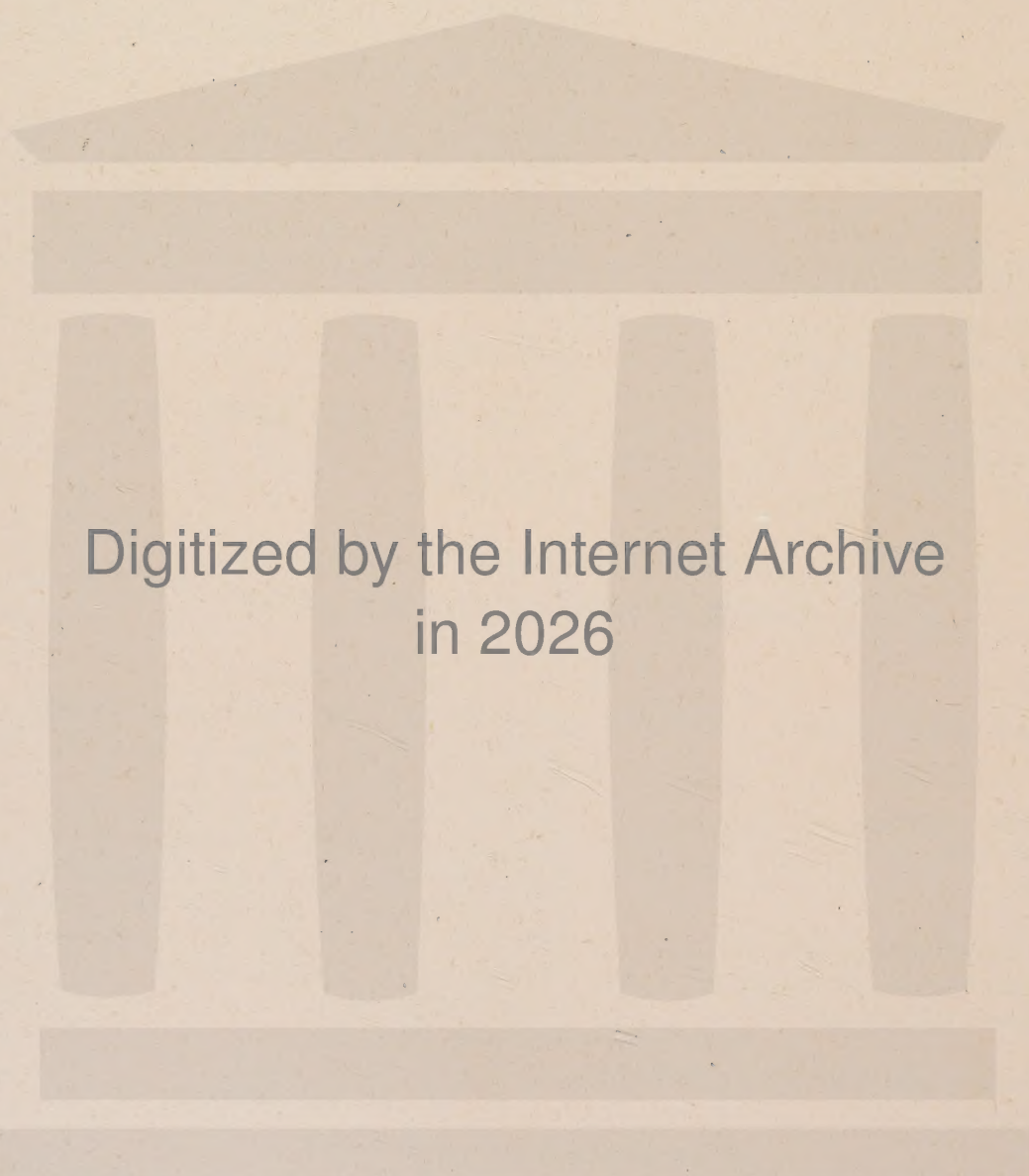
à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p), PATEL (J.), ROUX (M.); KUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N..., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SCULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), MAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552212_0066

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur PIEDALIEVRE

Professeur de la chaire de Médecine Légale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu accepter la prési-
dence de cette thèse,
avec l'expression de notre gratitude

A Monsieur le Docteur BOUR

qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse,

qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance

A Monsieur le Professeur TRUHAUT
de la Faculté de Pharmacie

qui m'a aidé de ses conseils,
qu'il trouve ici l'expression de
tous ses remerciements

I N T R O D U C T I O N

Le bromure et le chlorure de méthyle sont à l'origine de nombreuses intoxications surtout depuis les dernières années au cours desquelles leur emploi s'est particulièrement répandu.

- Le bromure de méthyle est employé surtout comme désinsectisant et extincteur d'incendie,

- et le chlorure de méthyle essentiellement comme réfrigérant.

Les sujets atteints sont les travailleurs dans les entreprises et les usagers qui ne sont pas épargnés. P. MAZEL, J. BOURRET et L. ROCHE communiquent en 1946 une observation familiale après désinsectisation au bromure de méthyle. Le père, la mère et les trois enfants sont atteints et les trois enfants succombent. DINCLEY rapporte une intoxication bénigne chez un chauffeur d'autobus qui répare son extincteur.

Le chlorure de méthyle a fait des victimes en Amérique, dans des immeubles réfrigérés qui furent le siège de fuites au niveau des canalisations. Ceci permit du reste une étude méthodique de l'intoxication. D'autre part, en 1939, DORELLO, en Italie, et C.H.M. GIMBETIE, en Angleterre, rapportent chacun un cas d'intoxication collective dans un submersible.

Bromure et chlorure de méthyle sont deux dérivés halogénés du méthane qui présentent de ce fait une certaine analogie chimique :

Le bromure de méthyle est le dérivé bromé,

Le chlorure de méthyle est le dérivé chloré.

Tous deux possèdent un radical méthyle, mais l'un possède l'ion Br l'autre l'ion Cl. Les symptômes cliniques résultant de l'intoxication par l'un et l'autre corps se ressemblent, comme nous avons pu l'observer chez deux malades qui feront l'objet de ce travail.

Partant de la ressemblance clinique de ces deux observations, nous allons essayer de rechercher les ressemblances et les différences qui peuvent exister entre ces deux intoxications aux points de vue des autres formes cliniques, des constatations anatomiques et histologiques, du pouvoir toxique expérimental, de la pathogénie, du traitement. DUVOIR, FARE et LAYANI, en 1939, ont déjà réuni les symptômes provoqués par ces deux substances dans une pathogénie commune.

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES - UTILISATION

Le dérivé bromé du méthane ou bromure de méthyle ou éther méthylbromique ou monométhane, de formule $\text{CH}_3 \text{Br}$, fut découvert par BUNSEN.

Le dérivé chloré du méthane ou chlorure de méthyle ou monochlorométhane, de formule $\text{CH}_3 \text{Cl}$, fut découvert par DUMAS et PEIGOT en 1835.

BROMURE DE METHYLE

Propriétés

A la température ordinaire, c'est un gaz. Il est facilement liquéfiable, devenant alors un liquide lourd, incolore, mobile, réfringent, se solidifiant à -93° , entrant en ébullition à $4^\circ 5$, d'odeur légèrement éthérée, pouvant l'être davantage par la présence d'impuretés comme l'oxyde de méthyle.

Les vapeurs sont inodores, d'une densité quatre fois plus forte que l'air. Elles sont peu absorbées par l'eau : KOHN-ABREST a évalué le pouvoir absorbant à 6 à 10 grammes de bromure de méthyle pour un litre d'eau vers 18° ; tandis que l'alcool absorbe quatorze fois son volume. Le bromure de méthyle est aussi soluble dans l'éther, le sulfure de carbone, le chloroforme, les graisses, les huiles.

Le poids moléculaire est 94,94.

Le poids spécifique est 1,752 à 0° .

Le bromure de méthyle est neutre, n'attaque pas les métaux usuels. On le vend en bouteilles métalliques.

Il attaque le caoutchouc naturel et non le caoutchouc synthétique.

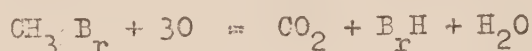
Il est instable en solution aqueuse et subit à la longue, en présence d'humidité, un début d'hydrolyse avec libération d'acide bromhydrique et d'alcool méthylique. Cependant, il se conserve bien.

Avec une solution hydro-alcoolique de nitrate d'argent, il y a formation d'un précipité de bromure d'argent. Cette réaction est très lente.

Le bromure de méthyle est rapidement absorbé par la potasse alcoolique et lentement il y a apparition de bromure de potassium.

Dans les conditions ordinaires, il n'y a ni risque d'incendie, ni risque d'explosion.

Cependant, les vapeurs sont susceptibles de s'enflammer à haute température et en présence d'une certaine quantité d'air. Elles brûlent en donnant une flamme verte. Le schéma de la réaction est le suivant :



Les vapeurs peuvent aussi exploser au contact d'une étincelle quand une certaine quantité d'oxygène est ajoutée à l'air.

Préparation

Il existe plusieurs procédés :

1 - A 130°, on met en présence bromure de sodium ou de potassium et un mélange d'alcool méthylique et d'acide sulfurique. Il y a formation d'acide bromhydrique qui se combine avec l'alcool pour donner du bromure de méthyle :

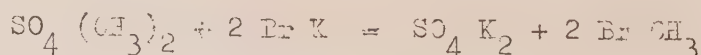


Le gaz est lavé dans un barboteur à eau ; desséché par passage dans l'acide sulfurique concentré ; condensé dans un mélange réfrigérant.

2 - Procédé de STEINKOPF, par distillation d'un mélange de bromure de potassium et d'alcool méthylique ou de brome et d'alcool méthylique en présence de phosphore rouge :



3 - On emploie une solution aqueuse bouillante de bromure de potassium sur du sulfate de méthyle. C'est un procédé de laboratoire et non d'industrie :



4 - On peut faire passer du méthane avec du brome sur certains catalyseurs, le fer à 200° par exemple.

5 - On obtient aussi du bromure de méthyle à partir du chlorure de méthyle par bromuration à l'aide du bromure d'aluminium.

6 - Le chauffage du composé cacodylique ($\text{As}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Br}$) produit aussi du bromure de méthyle.

Utilisation

1 - Jusqu'en 1930, le bromure de méthyle fut employé exclusivement dans l'industrie chimique :

- la fabrication du bromure de méthyle se fait en vase clos et cause ainsi peu d'intoxications, les fuites étant rares.

- On utilise le bromure de méthyle comme agent de méthylation dans la fabrication de l'antipyrine : la pyrazolone est méthyliée en présence d'alcool méthylique.

L'opération se fait soit à vase ouvert, soit en chambres fermées : ce procédé est plus dangereux car il y a des risques de surcharge des appareils. La fabrication de l'antipyrine fut autrefois l'industrie provoquant le plus grand nombre d'accidents dus au bromure de méthyle.

- Dans l'industrie des colorants, il est aussi utilisé pour les couleurs bleues dérivées du rouge d'aniline et les couleurs vertes dérivées du violet d'aniline.

2 - A partir de 1930, son emploi s'est répandu, multipliant ainsi les intoxications.

Il fut employé dans l'industrie du froid en raison de sa grande volatilité et de sa liquéfaction facile.

3 - Puis on l'utilisa comme extincteur d'incendie en remplacement du tétrachlorure de carbone. C'est actuellement comme tel qu'il fait le plus de victimes. Il étouffe les flammes en les isolant de l'air ambiant. Sa tension de vapeur élevée à la température ordinaire permet la fabrication d'extincteurs automatiques ; cette tension produit une expulsion du liquide avec force au départ. Les intoxications se produisent surtout au chargement des engins, aux manipulations des bouteilles ayant des fuites et même à l'emploi de l'extincteur quand il a lieu dans un local mal aéré.

4 - La dernière application en date du produit est son utilisation dans la désinsectisation et la dératisation. En 1932, LE GOUPIE, en étudiant la toxicité de divers insecticides gazeux mélangés avec du bromure de méthyle, celui-ci étant utilisé pour diminuer l'inflammabilité, constate la toxicité du bromure de méthyle pour les insectes. C'est un bon insecticide car incombustible, à prix de revient bas, de grande efficacité, de peu d'action sur les cellules végétales. Les récipients remplis de bromure de méthyle liquide sont mis dans les locaux et on laisse évaporer à température ordinaire. Les intoxications peuvent survenir parmi les équipes d'ouvriers préposés à cette opération ou parmi les particuliers habitant les pièces voisines si la cham-

bre à désinsectiser n'est pas hermétiquement calfeutrée.

CHLORURE DE METHYLE

Propriétés

A la température ordinaire, le chlorure de méthyle est un gaz facilement liquéfiable par simple compression ou refroidissement. C'est alors un liquide incolore, entrant en ébullition à -23° , de densité 0,998.

Le gaz est incolore, plus lourd que l'air, inodore ; cependant, à forte concentration, son odeur peut rappeler le chloroforme.

Il est soluble :

- dans l'eau : quatre volumes pour un volume d'eau,
- dans l'alcool absolu : trente-cinq volumes pour un volume d'alcool absolu,
- dans l'acide acétique : quarante volumes pour un volume d'acide acétique.

Il peut aussi être utilisé comme solvant des corps gras.

Il est stable, peu corrosif, conservable dans des récipients métalliques, car il ne les attaque pas.

Il est peu inflammable, mais quand il brûle, il donne alors une flamme bordée de vert et libère de l'anhydride carbonique, de l'acide chlorhydrique et de l'eau.

Au contact d'une flamme libre, il peut y avoir formation de phosgène qui augmente encore la toxicité.

Son poids moléculaire est 50,48.

Son poids spécifique est 1,705 à 0° .

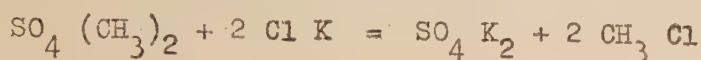
Préparation

1. On peut le préparer à partir de l'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique en présence de chlorure de zinc selon le schéma :

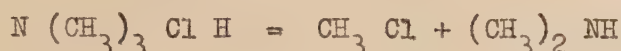


Le gaz est purifié, puis condensé par réfrigération ou compression.

2 - Le chlorure de méthyle peut aussi être obtenu par double décomposition entre le sulfate de méthyle et un chlorure alcalin :



3 - Un des premiers procédés est le procédé de VINCENT à partir des vinasses de betteraves. Les vinasses contiennent des substances azotées, comme la bétaine $\text{C}_5 \text{H}_{11} \text{NO}_2$ qui se décompose par calcination en vase clos en triméthylamine $(\text{CH}_3)_3 \text{N}$ dont le chlorhydrate soumis à la pyrogénéation vers 350° donne naissance au chlorure de méthyle et à la diméthylamine :



La diméthylamine donne naissance, à son tour, à la méthylamine et au chlorure de méthyle.

Utilisation

1 - Les premières utilisations se firent dans l'industrie de la teinture, puis il fut employé ultérieurement comme solvant de corps gras et agent d'extraction de certains parfums.

2 - Ses propriétés antiseptiques le firent utiliser dans la conservation des produits biologiques.

3 - Puis le froid intense produit quand il s'évapore le fit employer comme analgésique local et comme agent thérapeutique dans certaines névralgies, sciatique en particulier. On l'utilise soit en jet liquide, soit selon la technique du stypage : on applique un tampon imbibé de chlorure de méthyle, entouré de scie pour donner un abaissement de température plus rapide et plus intense. Son action prolongée peut causer brûlures et destructions de tissu.

4 - Mais sa principale utilisation est dans l'industrie du froid. Dès 1873, TELLIER l'emploie pour conserver la viande transportée du Havre à Buenos-Aires. Il est utilisé en France depuis la fin du siècle dernier et aux U.S.A. il prit une grande extension vers 1920. Le principe de la réfrigération est qu'un corps qui se détend subit un abaissement de température et abaisse celle de l'espace environnant. Le chlorure de méthyle est un réfrigérant de choix, répondant aux conditions d'un bon réfrigérant formulées par CHEYMOL : sa tension de vapeur est basse, il est stable, n'attaque pas les métaux, est peu inflammable, relativement peu toxique et possède un pouvoir d'absorption de chaleur élevé. Dans le vide, il peut donner un abaissement de température de 50° dans un courant d'air sec. Les intoxications ont lieu surtout lors de la réparation des appareils frigorifiques, car il y a fuite du gaz le plus souvent dans des locaux mal aérés. Elles peuvent survenir aussi au moment de la fabrication des appareils et peuvent atteindre

dre les usagers le plus souvent par issue du gaz hors des conduits qui relient la source centrale de réfrigération, dans le sous-sol, aux différents appareils domestiques.

- Bromure et chlorure de méthyle sont donc deux gaz facilement liquéfiables : les liquides ont des températures d'ébullition basses.

- Ils sont solubles dans l'eau, l'alcool et les corps gras.

- Ils n'attaquent pas les métaux usuels.

- Les vapeurs sont plus lourdes que l'air, incolores, à peu près inodores.

- Le bromure est plus instable en solution aqueuse que le chlorure, car son hydrolyse se fait plus rapidement.

Voici quelques constantes comparées du bromure et du chlorure de méthyle :

	Bromure de méthyle	Chlorure de méthyle
Poids moléculaire	94,94	50,48
Poids spécifique	1,752 à 0°	1,785 à 0°
Température d'ébullition	4°5	- 23°
Température de fusion	- 93°	- 103°

- Ils ont en commun aussi un procédé de préparation à partir de l'alcool méthylique et de l'acide chlorhydrique ou bromhydrique.

- Ces propriétés communes ont permis un emploi commun dans l'industrie du froid. Cependant, le chlorure de méthyle a été préféré car il est moins toxique et possède en outre une température d'ébullition plus basse.

HISTORIQUE DES INTOXICATIONS PROFESSIONNELLES

BROMURE DE METHYLE

Les premières observations d'intoxications par le bromure de méthyle furent publiées par SCHULLER en 1899 et par JACQUET en 1901 : il s'agissait de deux cas légers et d'un cas de gravité moyenne. Puis BING en 1910 publie deux observations et STEIGERT en 1918 une. En 1920, LOFFLER et RUTIMEYER, d'un côté, et ROHNER, de l'autre, exposent chacun un cas mortel. La même année, GOLDSCHMITT et KHUNE témoignent de neuf intoxications dont trois se terminent par la mort. En 1921, MAZEL et JEANNERET rapportent une série d'intoxications légères chez un même ouvrier. La publication de CADE et MAZEL en 1923 est la première en France et reste la meilleure jusqu'en 1937. GLASER et MEIXNER, en 1928, rapportent un cas d'intoxication. Jusqu'en 1930, on note vingt-trois cas publiés, presque tous en Allemagne, dans la fabrication de l'anti-pyrine.

A partir de 1930, les intoxications se multiplient en raison de l'extension de l'emploi du bromure de méthyle à plusieurs industries. TIETZE en 1933 rapporte deux observations et GLASER une, ainsi que DINGLEY. PELLEGRIN, d'Angers, publie un cas léger. En 1935, survient une intoxication mortelle dans les fabriques d'extincteurs à Paris. DE MORSTIER et STEINMANN en rapportent deux cas en 1936. En 1937, DUVOIR, FABRE et LAYANI font une importante publication avec cinq observations dont deux mortelles. La même année, BERTIN consacre sa thèse au bromure de méthyle. Puis des observations sont rapportées en 1939 par DE GAULEJAC et DERRUILLÉE, en 1941 par BRUHIN et par ROGER et HAWTHORN, en 1942 par RAMOND et LACORNE, et par OLIVA, en 1943 par THIEGAUT et par DAUMS et HENROT. En 1942, WATROUS constate que sur quatre-vingt-dix ouvriers protégés, se trouve trente-et-un intoxiqués légers et MERCIER, de Tours, signale une névrite optique rétrobulbaire curable en quatre mois. En 1944, il y a environ cinquante cas publiés. La même année, LECHEVALLIER, dans sa thèse, rapporte vingt-six observations, M. GAULTIER une intoxication familiale, MICHAUX, COURCHET et LECHEVALLIER sept observations dans un atelier. En 1945, N. PERON et J.C. DUBOIS mettent en évidence la valeur des symptômes lenticulaires, P.M. DALBOUZE étudie l'intoxication par tétrachlorure de carbone et bromure de méthyle, J. MICHAUX, A. CLERCY et G. LECHEVALLIER publient une intoxication collective atteignant sept ouvriers. En 1946, J. DECHAUME, L. BOURRAT et SCHOTT, d'une part, et P. RAUAULT, J. BOURRET et G. VIGNON, d'autre part, rapportent chacun un cas, alors que P. MAZEL, J. BOURRET et L. ROCHE signalent une intoxication familiale et que HEUYER, PLATTARD et DE POLIGNY mentionnent les conséquences médico-légales de quatre cas. En 1947, L. POMMIER, à Lyon, consacre sa thèse au bromure de méthyle. En 1948, L. MICHAUX et J.L. COURCHET étudient soixante cas, en particulier les troubles mentaux et DUPORT rapporte une néphrite. J. DECHAUME, L. BOURRAT, B. SCHOTT et P. BUFFART observent des séquelles à type de myoclonies. BENATT et COURTNEY publient un cas avec azotémie.

En 1949, M. GAYRAL observe des troubles vaso-moteurs de l'extrémité céphalique. En 1950, G. FIEVRET et M. MARCHAND communiquent, au cours d'une séance de la Société de Médecine et d'Hygiène du Travail du Nord, deux cas avec brûlures ; P. KISSEL, J. BASSOT et G. ARNOULD, à Nancy, observent aussi une intoxication, ainsi que Mc DONALD, MONRO et SCOTT. En 1951, P. GALLAIS, H. GASTAUD, G. GARDAIRE, L. PLANQUES et A. PRUVOST étudient les perturbations électro-encéphalographiques sur neuf intoxications. F.R. INGRAM constate des intoxications dans l'industrie de l'emballage des dattes. En 1952, J.H. PRAIN et HARWEY SMITH rapportent huit cas et A.U. JORDI, en Suisse, trois cas par résorption cutanée dont un mortel. En 1953, M.L. SABATIER observe une intoxication aiguë en milieu militaire.

Cette longue énumération montre que les intoxications se sont multipliées durant ces dernières années, atteignant les usagers.

CHLORURE DE METHYLE

Les intoxications par le chlorure de méthyle sont survenues seulement dans son emploi comme agent réfrigérant. En 1900, VAN DER KLOOT attribue les symptômes que présente un malade au chlorure de méthyle. Mais les premières observations complètes viennent d'Allemagne : GEBBIS, en 1914, publie les deux premières chez des ouvriers réparateurs d'appareils frigorifiques. En 1925, ROTH communique dix cas ; SCHWARTZ, en 1926, aussi dix cas.

L'extension de l'industrie frigorifique aux U.S.A. multiplie les intoxications : BATER en 1927 en constate vingt-et-un cas dans une industrie d'Indiana et, en 1929, KAGEL, MAC NALLY et POPE font une étude générale sur de nombreux cas observés à Chicago. En 1935, FUHNER rapporte soixante-quinze cas en quatre ans dans une même entreprise et MAC NALLY, quatre-vingt-dix huit. DECELLO, en 1939, en Italie, et C.H. GIMBETTE, en Angleterre, publient respectivement une intoxication collective. M. DUVOIR et M. GAULTIER ont présenté une publication en 1939 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. En 1940, J. VAUTIER y consacre sa thèse sous l'inspiration de DUVOIR, et apporte deux nouvelles observations. En 1941, A. MORGAN JONES communique sept cas, CHAMBERS un cas avec porphyrinurie. En 1945, VAN RAALDE et TODEN VAN VELZEN constatent que les intoxications observées par eux ressemblent à celles produites par l'alcool méthylique. En 1946, MAC NALLY rapporte huit observations. En 1947, PIPKIN et HOWELL étudient plusieurs cas dans la raffinerie de Baytown. En 1948, L. ROCHE et J. BOUCHET font le point sur la question dans les Archives des Maladies professionnelles ; M. MALAHERRE, J. ESPI-NASSE et LOWENBERG rapportent trois cas. En 1949, M.P. VERRIERE et Madame ROCHE, à Lyon, présentent une observation avec néphrite aiguë grave et J. BOUCHET consacre sa thèse au chlorure de méthyle. En 1951, A.D. CANEPA et J.J. COURTIS, en Argentine, insistent sur les signes de confusion mentale ; A. GARDE et R. ETIENNE constatent une névrite optique rétrobulbaire ; B. WALTER et A. WEISS étudient les complications tardives. En 1953, A. GARDE, BOUILLAT et CHAVANIS observent un hémiparkinson chez un ouvrier manipulant le chlorure de méthyle.

Moins de cas d'intoxications par le chlorure de méthyle que par le bromure de méthyle ont été rapportés. En effet, le chlorure est moins toxique que le bromure.

NOS DEUX OBSERVATIONS

1ère OBSERVATION

Madame X, âgée de 35 ans, travaille depuis trois semaines dans une fabrique d'extincteurs au bromure de méthyle. Elle remplit les bouteilles. Dans la première semaine de travail, elle se plaint de sensations d'ivresse, de céphalées, de vertiges, de titubations, d'anorexie et de vomissements. Ces signes ont persisté jusqu'à la troisième semaine, date à laquelle les manifestations s'exagèrent et s'accompagnent d'un état confusionnel avec agitation qui nécessite son hospitalisation.

A son entrée dans le service, elle présente : un état de confusion mentale avec désorientation, une dysarthrie, des tremblements des extrémités. L'examen neurologique complet est à peu près négatif ; on ne note ni modifications de la force musculaire, ni troubles sensitifs, ni modifications des réflexes.

Deux jours plus tard, la malade est toujours très désorientée, confuse. L'interrogatoire est pratiquement impossible. Elle se plaint de céphalées violentes. A l'examen, on note un tremblement des extrémités, permanent, non influencé par les mouvements volontaires, menu, à rythme rapide, ainsi qu'une dysarthrie importante rendant la malade incompréhensible. Il existe des signes cérébello-ataxiques importants : les manœuvres doigt sur le nez ou talon sur le genou se font avec des mouvements mal mesurés ; elle part dans la bonne direction mais, à la fin du trajet, décrit des oscillations importantes. Debout, la malade oscille, a du mal à maintenir son équilibre. Sa démarche est titubante. Tous ces troubles ne sont pas aggravés par l'occlusion des yeux. Le reste de l'examen est normal : force musculaire au niveau des membres inférieurs normale ; réflexes ostéo-tendineux : normaux aux membres inférieurs ; réflexe cutané plantaire en flexion des deux côtés, réflexes pupillaires : normaux ; tension artérielle à 14 - 20 ; examens cardio-vasculaire et pulmonaire : normaux.

L'état de la malade s'améliore progressivement sans thérapeutique spéciale et, 14 jours après son entrée, veille de son départ de l'hôpital : on constate qu'il n'existe plus de céphalée, ni de tremblement, ni de dysarthrie. Elle se plaint d'une douleur articulaire au niveau de l'épaule gauche, mais sans aucun signe objectif à l'examen. Il persiste un certain degré de confusion mentale avec agressivité et délire interprétatif du type délire de persécution : tout à coup, sans raison, elle se sent brimée à l'hôpital par les infirmières ou par ses voisines, on lui en veut. L'examen neurologique est rigoureusement normal.

Elle part se reposer pendant 1 mois. Elle se plaint encore de

céphalées, de vertiges, de pertes de mémoire : au cours d'une conversation, elle commence à bégayer, puis oublie le sujet de cette conversation.

Reentrée chez elle, la malade présente des vertiges, des céphalées, de l'insomnie avec somnolence dans la journée, un léger tremblement des extrémités. A cette date, elle n'avait pas encore repris son travail.

Elle ne présentait aucun antécédent pathologique particulier, si ce n'est une grossesse extra-utérine et une broncho-pneumonie. Elle n'avait jamais été auparavant en contact avec le bromure de méthyle.

Elle fut traitée par du calcium-veineux, du largactyl et du phénergan.

Il ne nous a pas été possible de voir le poste de travail, ni de pouvoir confirmer ce que la malade raconte sur les troubles présentés par les ouvrières qui lui ont succédé. Elle aurait travaillé au remplissage des bouteilles sans masque, mais avec une aspiration per descensum, le travail s'effectuant dehors. Un autre travailleur qui remplissait aussi les bouteilles présenterait aussi des signes légers d'intoxication : céphalées, anorexie, vertiges, etc ... Les extincteurs seraient posés dans une salle où les fuites provoqueraient de légers symptômes chez deux ou trois travailleurs sur une douzaine environ qui effectuent ce travail. Toujours aux dires de la malade, après son arrêt de travail, deux ou trois personnes se sont succédées à son ancien poste et auraient été obligées d'interrompre pour de petits troubles : céphalées, vomissements ... Nous ne pouvons rien conclure, car tout ceci n'a pu être vérifié.

2ème OBSERVATION

Monsieur Y, âgé de 56 ans, est caviste depuis six ans. Il travaille dans une cave, lieu par conséquent mal aéré, où survient une explosion d'appareil frigorifique avec fuite de chlorure de méthyle. Il continue à travailler une heure et en remontant est pris de vomissements, de diarrhée, de vertiges, de titubations. La fuite est réparée et pendant trois jours il poursuit sa besogne en présentant les mêmes symptômes : asthénie, anorexie, vomissements bilieux, vertiges, dérobement des jambes particulièrement intense, auxquels s'ajoute de l'oligurie. Le quatrième jour, les vertiges devenant plus importants, il se fait hospitaliser.

A son arrivée dans le service, le malade est toujours vertigineux, fatigué, difficile à interroger, car il paraît absent et anxieux ; cependant, l'examen neurologique complet ne montre rien d'anormal.

Le lendemain, soit cinq jours après l'inhalation des vapeurs toxiques, apparition d'une violente douleur au niveau du membre inférieur droit, douleur dont la violence entraîne la quasi impossibilité d'examiner le membre. La moindre tentative de mobilisation entraîne une contracture intense

du type tétanique des muscles du membre inférieur, et une agitation importante du malade avec une trémulation généralisée à tout le corps et de véritables spasmes respiratoires. Il est très difficile de localiser cette douleur dont le trajet semble être postérieur le long du sciatique. Il existe un signe de LASEGUE à 30° environ. Les réflexes sont polycinétiques et diffusées à l'autre membre. Il y a un léger tremblement des membres supérieurs, une discrète hypermétrie. L'examen électrique des membres inférieurs met en évidence une simple élévation des seuils avec peut-être une ébauche de lenteur au niveau des extenseurs communs des orteils et des péroniens latéraux. La topographie de ces modifications électriques est grossièrement symétrique avec prédominance légère du côté gauche.

Cet état va persister aussi intense pendant quatre à cinq jours. Spontanément, le malade souffre peu, mais la douleur est réveillée par la mobilisation. On ne peut d'ailleurs pas obtenir une bonne résolution musculaire du fait de l'existence d'un état d'hyperirritabilité neuro-musculaire intense avec trémulations, puisque comparables à celles que donne l'intoxication au chloralose. Mais cet état est strictement localisé au niveau des membres inférieurs et essentiellement à droite. En même temps, l'état psychique du malade est curieux, fait de torpeur indifférente, de lenteur de l'idéation, d'imprécision des réponses et d'anxiété.

Il n'y eut ni sucre, ni albumine, dans les urines. La numération et la formule sanguines faites au début montrent une très discrète anémie : 4.100.000 globules rouges, et une légère hyperleucocytose : 10.000 globules blancs dont 10 pour cent d'éosinophiles.

En 20 jours, l'hyperleucocytose a régressé : 8.800 globules blancs dont 8 pour 100 d'éosinophiles, et les globules rouges sont toujours à 4.270.000.

A la sortie de l'hôpital, après 1 mois, tous les troubles ont disparu. L'examen est rigoureusement normal, pas de troubles moteurs ni à la marche, ni à l'étude de la force segmentaire. Pas de troubles sensitifs, ni subjectifs, ni objectifs. Tous les réflexes sont normaux. Pas de troubles de la coordination, pas de signes cérébelleux. Paires crâniennes normales.

Comme antécédent, il ne présentait que deux hernies inguinales et une bronchite chronique. D'autre part, il faut noter qu'il est un imprégné éthylique certain. Il n'avait jamais été l'objet d'intoxications antérieures par le chlorure de méthyle.

Il fut traité par le largactyl : trois comprimés par jour, et la Vitamine B₁.

Après un mois de convalescence, le malade reprenait son tra-

malade. Il se plaignait encore de sensation de faiblesse dans les deux membres inférieurs, de céphalées et d'anorexie.

Un homme présent aussi dans la cave au moment de l'accident a continué à y effectuer son travail. En remontant de la cave, il manifesta les mêmes symptômes que Monsieur Y : vomissements, diarrhée, vertiges et dut se reposer tout de suite ; sa démarche était titubante et il était dans un état de somnolence, presque de coma. Au bout de huit jours, tous les troubles avaient disparu sans séquelles. Il ne fut pas hospitalisé, ce qui ne nous a pas permis d'avoir de plus amples détails sur son intoxication.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

1 - L'observation de Madame X ne présente en elle-même rien de caractéristique. Il s'agit d'une intoxication légère sans symptômes graves, due au bromure de méthyle.

2 - Monsieur Y a été l'objet d'une intoxication par le chlorure de méthyle assez bénigne elle aussi. Il a présenté cinq jours après l'inhalation des vapeurs toxiques un syndrome de contracture douloureuse avec hyperexcitabilité neuro-musculaire qui n'est pas habituel au cours de l'intoxication par le chlorure de méthyle.

Les troubles habituellement provoqués révèlent une atteinte diffuse de tout le système nerveux central et l'autopsie montre une vaso-dilatation avec hémorragies micro ou macroscopiques. Dans le cas particulier, on ne peut même pas parler avec certitude de sciatique qui aurait pu être due à une hémorragie comprimant une racine rachidienne.

D'autre part, nous pouvons penser que les troubles présentés encore par le malade, 4 mois plus tard, peuvent être attribués à un éthylisme antérieur : il se plaignait d'une sensation de faiblesse dans les deux membres inférieurs, de céphalées et d'anorexie.

3 - Les symptômes présentés par ces deux malades sont assez voisins. Tous les deux ont manifesté :

- des signes digestifs : anorexie, vomissements,
- des signes nerveux : vertiges, impression d'ébriété, de décreusement des membres inférieurs, anxiété.

Cependant, ces deux observations ne sont pas entièrement semblables :

- le bromure de méthyle a causé un tremblement, une dysarthrie, une confusion mentale ; puis un délire interprétatif avec anxiété,
- le chlorure de méthyle a donné lieu à un syndrome de contracture douloureuse avec hyperexcitabilité des membres inférieurs, agitation,

oligurie, et à un état de somnolence chez le camarade le Manricur Y...

Mais, il s'agit ici de deux intoxications légères. Nous allons essayer de rechercher ressemblances et différences entre les troubles causés par le bromure et le chlorure de méthyle quand il s'agit d'intoxications moyennes et graves et des diverses formes cliniques que l'on a pu observer jusque maintenant.

Voici quelques observations d'intoxications par le bromure de méthyle :

OBSERVATION N° 6 de la thèse de LECHEVALLIER

Mademoiselle X, 17 ans, travaille à l'atelier depuis le 2 Octobre 1922. Au bout d'une quinzaine de jours, elle présente des signes d'ébriété avec troubles de la parole, hyper-acousie douloureuse, propos incohérents ; il lui arrive même d'être prise de vertiges et de tomber dans la rue. Le médecin qui l'a soignée déclare qu'à cette époque elle a semblé présenter uniquement des signes d'ivresse. Elle cesse son travail et le reprend au bout d'une huitaine de jours, les troubles ayant à peu près disparu. Mais une semaine plus tard, elle est prise de maux de tête avec vomissements répétés. Presque tous les soirs, elle éprouve cette céphalée et les vomissements se reproduisent irrégulièrement. Puis, d'une façon progressive, réapparaissent les symptômes déjà éprouvés lors de la première intoxication ; le 7 Décembre, dans la soirée, Mademoiselle X se sent un peu plus souffrante que de coutume et se couche aussitôt rentrée à son domicile. Dans la nuit, elle fait deux petites crises convulsives dont elle se souvient confusément. Le lendemain, elle éprouve une asthénie telle qu'elle est incapable de se lever et vers midi elle présente une nouvelle crise épileptiforme plus violente que les précédentes avec morsure de la langue et perte des urines ; l'accident paroxystique dure quatre minutes environ, mais par la suite la malade présente en permanence des secousses cloniques au niveau des trois premiers doigts de la main droite seulement ; elle fait encore deux crises convulsives le 9 et le 10 Décembre, mais sans perte des urines et sans morsure de la langue ; par contre, ces crises s'accompagnent d'amnésie complète. Depuis le 10 Décembre, ces accidents convulsifs ne se sont plus reproduits, mais la malade conserve un tremblement intentionnel post-kinétique que nous trouvons au cours de plusieurs examens au mois de Janvier ; ce tremblement empêche l'accomplissement des actes nécessitant une certaine précision (écriture, couture), mais permet l'exécution d'actes plus simples. Dans l'épreuve du doigt sur le nez, exécutée avec la main droite, le but est atteint sans trop de difficulté et les oscillations cessent au bout de six à dix secondes. A gauche, la manœuvre s'exécute très correctement. Par contre, le psychisme semble avoir été touché et l'entourage nous signale un état d'apathie avec anxiété et même idées de suicide (avouées par la malade). Toutefois, le 23 Mars, Mademoiselle X reconnaît que ces troubles psychiques ont à peu près disparu et le tremblement intentionnel a nettement régressé. Quand nous revoyons cette malade, 8 mois plus tard, on ne trouve plus aucun tremblement ; il persiste seulement un certain degré d'asthénie et une gêne encore appréciable à l'écriture et à la couture.

Cette observation est typique des formes de moyenne gravité d'intoxication par le bromure de méthyle.

OBSERVATION N° 14 de la thèse de LECHÉVALLIER (observée par le Dr. P. MASQUIN).

Madame Y, tout à fait bien portante les jours précédents, est prise dans la journée du 9 Mai de céphalées, s'accompagnant de nausées et de vomissements, mais ces troubles s'atténuent bientôt et on pense qu'il s'agit d'un simple malaise passager ; ce n'est que dans la soirée, plusieurs heures après avoir quitté l'atelier, que Madame Y présente une première crise convulsive suivie de coma ; puis les crises épileptiformes se reproduisent toutes les cinq minutes environ, débutant par les membres supérieurs, puis envahissent rapidement tout le corps. Dans la nuit, la malade se cyanose et présente des signes d'œdème aigu du poumon. L'état de Madame Y ne cesse de s'aggraver et la mort survient douze heures environ après le début des accidents.

Très souvent surviennent des signes oculaires et au maximum parfois des formes oculaires : A. MERCIER, de Tours, publie, dans la Gazette Médicale, l'observation suivante qu'il résume ainsi :

L'inhalation en Juillet 19... d'une quantité importante de vapeurs de bromure de méthyle a déterminé chez M. X., en dehors de manifestations immédiates d'intoxication générale, des troubles oculaires qui ne se manifestèrent qu'au bout de quinze jours sous forme d'une névrite rétrobulbaire à évolution lente et progressive. Le traitement et le régime ont eu raison de l'inhibition toxique qui avait frappé le nerf optique et en quatre mois le sujet dont la vision était à peine de 1/10 a récupéré une acuité visuelle de 10/10 à chaque œil.

Il peut survenir aussi des signes rénaux et au maximum des formes rénales. M. DUPORT rapporte "une forme mineure, à type rénal à peu près pur. Dès le début, on a constaté de l'oligurie et une forte albuminurie a été décelée avec hématurie microscopique très discrète et présence de nombreux cylindres. La recherche du brome dans les urines a donné des résultats positifs. A noter aussi l'élévation de la pression maxima dès le début de l'intoxication. En l'espace de six à sept jours, tous ces symptômes ont disparu. La note nerveuse (cérébrale et cérébelleuse) est restée discrète dans tout ce tableau sémiologique ; elle n'a guère été représentée que par une démarche ébrieuse avec vertiges et quelques vomissements".

La pénétration du toxique peut se faire aussi par voie percutanée, déterminant des lésions tégumentaires.

A. U. JORDI, en Suisse, rapporte que "trois victimes présentaient des brûlures de la peau du premier et du deuxième degrés, apparues quatre à huit heures après la cessation du travail, et particulièrement importantes aux endroits où l'appareil d'oxygène avait provoqué une pression cutanée. Les appareils d'oxygène étaient tous en parfait état et une inhalation

du toxique pouvait être éliminée formellement. Par ailleurs, l'examen du produit utilisé montrait qu'il s'agissait de bromure de méthyle pur. Les lésions cutanées étaient dues à une concentration trop élevée de bromure de méthyle dans l'air et à l'existence de transpiration abondante chez les sujets".

Enfin, peuvent persister des séquelles :

J. DECHAUME, L. BOURRAT, B. SCHOTT et P. BUFFARG font connaître qu'une de leurs malades, qui avait présenté une intoxication typique avec myoclonies et crises brevais-jacksonniennes, était l'objet encore, quinze mois après, de secousses myocloniques du membre supérieur droit.

STEINMANN et DE MORSIER citent un malade conservant des myoclonies pendant sept ans et qui, onze ans après, a présenté des crises committiales généralisées. Il peut donc même y avoir aggravation.

Autre forme clinique :

M. GAYRAL a observé des troubles vaso-moteurs graves de l'extrémité céphalique avec dilatation des artérioles, des capillaires et des veinules tributaires de la carotide externe.

Voici maintenant quelques observations d'intoxication par le chlorure de méthyle :

OBSERVATION N° 1 de la thèse de J. VAUTIER

X est un homme de 30 ans, de constitution robuste, sans antécédents physiologiques notoires. Embauché depuis trois semaines, c'est le samedi 24 Août 19.., au début de l'après-midi, que, pour la première fois, il respire de façon quelque peu importante des vapeurs de chlorure de méthyle en réparant un appareil frigorifique placé dans une cave. En rentrant chez lui, il éprouve une sensation de malaise général. Il se couche sans dîner, présente cinq ou six vomissements et s'assoupit. Cet état de somnolence plutôt que de véritable coma dure jusqu'au dimanche soir. Il essaye alors de se lever, mais ne peut assurer son équilibre, le moindre mouvement de la tête exagérant son instabilité. Cet état vertigineux dure toute la journée du Lundi. Le mardi, le sujet peut se lever et sortir ; les vertiges se dissipent rapidement.

Cette évolution est celle la plus fréquente, mais parfois l'évolution se fait vers la mort.

OBSERVATION de KEGEL, MAC NALLY et POPE :

"Une jeune fille de 25 ans tomba malade le matin du 8 Août 19.. avec des nausées et de la somnolence. Elle continua néanmoins tout

le jour son travail dans une fabrication de frigorifiques. Le matin suivant, elle fut réveillée par des vomissements qui se prolongèrent pendant trente heures. De la diarrhée apparut à 21 heures et persista quatorze heures durant. Le jour suivant, la malade présenta des convulsions qui durèrent huit heures, se manifestant de façon intermittente toutes les vingt minutes. Le 10 Août, au matin, elle est admise service hospitalier dans un état comateux. Le diagnostic d'intoxication alimentaire aiguë est porté.

A l'examen, les pupilles sont largement dilatées et ne réagissent pas à la lumière. On note un léger nystagmus et une contracture marquée des muscles de la face. Il existe une hyperthermie à 39°C. On compte 140 pulsations à la minute. La malade étant anurique, un échantillon d'urine fut prélevé par cathétérisme. On y constata la présence d'albumine, mais on n'y trouva ni sucre, ni acétone. L'examen cytologique des urines révéla la présence de cylindres granuleux et de quelques cellules purulentes. L'examen hématologique montra une hyperleucocytose avec 22.250 globules blancs et comme formule leucocytaire :

polynucléaires	60 pour cent
éosinophiles	2 pour cent
petits lymphocytes	35 pour cent
gros lymphocytes	3 pour cent.

La ponction lombaire était normale. La malade mourut au cours d'une crise convulsive le 20 Août.

Les signes oculaires font presque constamment partie du tableau clinique.

A. GARDE et R. ETIENNE rapportent même un cas de névrite rétro-bulbaire :

M.X, boucher, 28 ans, travaille près d'un frigidaire qui fonctionnait mal depuis quelque temps. Depuis deux mois, il accuse une baisse progressive de l'acuité visuelle. Le 5 Juillet 19... à l'examen, on découvre un scotome paracentral bilatéral et au fond d'oeil une décoloration légère du segment temporal de la rétine. Le 6 Septembre, il n'y a pas d'amélioration et il existe une décoloration nettement plus marquée du segment temporal des deux papilles.

Un syndrome urinaire est aussi classique au cours de l'intoxication avec oligurie de règle :

M.P. VEYRIERE et Madame ROCHE publient un cas de néphrite aiguë grave avec douleurs lombo-abdominales, anurie complète, signes d'urémie et défaillance cardiaque.

Parfois des séquelles peuvent persister, mais assez rarement.

OBSERVATION de KAGEL, MAC NALLY et POPE :

Il s'agit de Madame X, âgée de 25 ans, qui présente après inhalation de chlorure de méthyle des vertiges, du hoquet, des vomissements, de la diarrhée. La malade se plaignait également de troubles oculaires, avec vision floue et diplopie, et de céphalées occipitales violentes. On pense à une intoxication alimentaire. On nota trois jours plus tard environ, une aggravation progressive de ces symptômes. Madame X, qui n'avait pas encore repris son travail trois mois après le début de l'atteinte, fut examinée à nouveau. Très nerveuse, facilement irritable, elle présentait une dilatation pupillaire nette et éprouvait de la difficulté à lire les gros caractères d'imprimerie. Elle se plaignait par ailleurs d'une amnésie manifeste.

Un hémiparkinson a été observé chez un ouvrier manipulant le chlorure de méthyle par A. GARDE, BOUILLAT et CHAVANIS mais la preuve véritable de l'étiologie toxique n'a pas été faite et il faudrait d'autres observations identiques.

D'autre part, CHALMERS a signalé aussi une porphyrinurie :

Le malade présentait en outre délire, crampes, tremblements. Dans la formule sanguine, on a découvert 8 pour cent de réticulocytes. La ponction sternale était normale, la fragilité des érythrocytes aussi. Les coproporphyrines sont trouvées dans les urines ainsi que dans les fèces.

Comparaison de la symptomatologie des intoxications par bromure et chlorure de méthyle.

L'évolution se fait dans les deux cas selon des étapes semblables : inhalation du toxique, temps de latence pendant lequel le travailleur poursuit son travail puis rentre chez lui sans manifester aucun trouble, période d'état, enfin soit régression des symptômes avec ou sans séquelles, soit aggravation aboutissant à la mort.

1 - Dans les deux cas, les symptômes révèlent une altération diffuse du système nerveux central et en particulier de l'encéphale. Les troubles sont cependant un peu différents. Certes, au début, on observe au cours des deux intoxications de l'ébriété, des vertiges, une incoordination de la marche.

Mais, dans l'intoxication par le bromure de méthyle, les signes pathologiques permettent rapidement de localiser l'atteinte à la région cérébello-striée : des crises épileptiques surviennent à intervalles plus ou moins rapprochés et, dans l'intervalle des crises, des myoclonies persistent, aggravées par les mouvements volontaires et les émotions qui produisent une diffusion de ces myoclonies à tout le membre ou entraînent un accès comitial. C'est un syndrome de dyskynésie volitionnel. Il existe aussi des signes neurologiques bien particuliers

à l'intoxication par le bromure de méthyle : au début, hyperacousie, bourdonnements d'oreille, et MICHAUX a fait remarquer la fréquence de la dysarthrie avec contorsion des lèvres ainsi que des myoclonies des trois premiers doigts de la main droite. D'autre part, les troubles psychiques sont la règle : selon L. MICHAUX, COURCHEL et LECHEVALLIER, ils sont de trois types principaux : soit accès confuso-oniriques, soit état anxieux pantophobique, soit état dépressif. Il existe peu de troubles moteurs et quelques troubles sensitifs : céphalées, courbatures, crampes musculaires. Des troubles labyrinthiques peuvent être découverts, mais assez rarement. Le liquide céphalo-rachidien est normal. L'étude électro-encéphalographique, faite par P. GALAIS, H. CASTAGN, G. CARDATRE, L. PLANQUES et A. PRUVOST, montre une relation certaine entre les atteintes cliniques et électriques. Elle révèle un syndrome cérébello-spasmodique avec atteinte du tronc cérébral.

Dans l'intoxication par le chlorure de méthyle, il s'agit plus d'un assoupissement progressif aboutissant à un sommeil profond, presque à un coma, qui va persister pendant un ou plusieurs jours. Dans les formes suraiguës, on assiste à des crises convulsives, mais elles sont l'apanage seulement des formes graves. Le liquide céphalo-rachidien est normal.

Outre ces signes d'atteinte nerveuse, on retrouve dans les deux intoxications :

2 - Des signes pulmonaires. La mort peut survenir dans les cas graves par oedème aigu du poulmon avec polypnée et cyanose.

3 - Les signes oculaires sont à peu près constants pouvant entraîner au maximum une névrite rétro-bulbaire avec scotome central.

- Le bromure de méthyle entraîne au début diplopie, amblyopie ou amaurose transitoire, puis, à la période d'état, on peut voir survenir un ptosis, une diplopie ou un scotome central. Des petites suffusions hémorragiques rétinienues ont été signalées par STEIGER, ROGER et HAWTHORN.

- Le chlorure de méthyle produit plus spécialement un myosis quasi constant et, plus rarement, un strabisme, un ptosis, un nystagmus.

4 - Les signes digestifs sont de règle au début : nausées, vomissements, diarrhée. Le chlorure de méthyle produit d'autre part une atteinte hépatique légère avec parfois subictère.

5 - Le syndrome urinaire est quasi constant dans l'intoxication par le chlorure de méthyle avec oligurie, albuminurie transitoire ; l'acétone et l'acide diacétique sont souvent retrouvés dans les urines. Dans l'intoxication par le bromure de méthyle, l'atteinte rénale est moins fréquente. Mais des cas de formes rénales avec néphrite ont été publiés au cours des deux intoxications.

6 - Il existe aussi une atteinte tégumentaire, avec brûlures et destructions de tissu :

- après projections de liquide ou expositions à haute concentration de bromure de méthyle : les lésions apparaissent dans ce cas après un temps de latence,

- ou après application prolongée du chlorure de méthyle, au cours de stypage en particulier.

7 - Seul le chlorure de méthyle apporte une modification de la formule sanguine : légère anémie avec baisse du taux de l'hémoglobine et légère hyperleucocytose.

La guérison se fait le plus souvent sans séquelles, la rétrocession est spontanée. Mais, parfois, certains symptômes peuvent persister pendant plusieurs mois :

- Dans le cas du bromure de méthyle, ce sont les troubles psychiques : apathie, obnubilation intellectuelle, indifférence affective ainsi que les myoclonies entraînant une impotence fonctionnelle grave. Une aggravation tardive est même possible : l'évolution vers une monoplégie ou vers des crises comitiales généralisées a été signalée.

- Plus rarement, dans le cas du chlorure de méthyle, ce sont de l'amnésie, de l'irritabilité, de l'insomnie, du tremblement des extrémités, de l'ataxie, des vertiges, des troubles de la vision.

Il faut signaler aussi le rôle aggravant des formes récidivantes, ainsi que le facteur de la susceptibilité individuelle : DUVOIR, FABRE et LAYANI rapportent l'histoire de trois ouvriers manipulant le bromure de méthyle : l'un travaillait depuis six ans sans aucun trouble, un autre mourut après un jour de travail. Il fut remplacé par un troisième qui succomba lui aussi après un jour de travail. D'autre part, FUHNER, qui publie soixante-quinze cas d'intoxication par le chlorure de méthyle dans une même usine d'appareils frigorifiques, remarque que certains sont exposés et ne présentent aucun symptôme pathologique.

CONSTATATIONS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

Les autopsies des malades décédés révèlent des lésions très voisines.

I - M. DUVOIR et L. DEROBERT ont fait l'étude anatomo-pathologique de l'intoxication par le bromure de méthyle.

1 - Au niveau des poumons, il existe soit une inondation hémorragique en nappe, soit de l'emphysème et de l'œdème alvéolaire, soit de l'emphysème seul. Mais il est caractéristique de retrouver toujours une infiltration leucocytaire intense à polynucléaires neutrophiles autour des tractus conjonctivo-vasculaires et à l'intérieur des alvéoles où les leucocytes prennent une disposition marginale. Tout processus irritatif de l'alvéole pulmonaire produit un afflux leucocytaire, mais ici il est particulièrement intense et généralisé. Les lésions ressemblent à celles faites par les arsines vésicantes.

2 - Au niveau des reins, on reconnaît une altération des tubes contournés et au niveau du foie, des lésions dégénératives adipeuses.

3 - Au niveau du système nerveux central, on remarque une congestion des vaisseaux pie-mériens et cérébraux ; avec parfois hémorragies méningées ou foyers hémorragiques intra-cérébraux ainsi qu'un œdème périvasculaire et même péricellulaire retrouvé par DUVOIR et DEROBERT uniquement dans les pédoncules cérébelleux supérieurs. On n'a jamais fait de coupe au niveau des noyaux rouges. Il n'y a pas de lésion des cellules nerveuses. Mais on peut supposer que les autopsies sont faites dans les cas d'intoxication à marche rapide et que les lésions cellulaires n'ont pas le temps d'apparaître. On peut toujours supposer qu'elles existent, en particulier dans le cas de séquelles, au niveau des voies cérébello-striées, comme le laisse entrevoir la clinique.

II - L'étude anatomo-pathologique de l'intoxication par le chlorure de méthyle révèle des lésions assez semblables :

L. ROCHE et J. BOUCHET rapportent que les poumons sont hyperhémisés avec hémorragies sous-pleurales, que le foie et les reins sont congestionnés, que le cerveau est hyperhémisé et œdémateux. R. DUMM et V. SMITH ont constaté chez l'animal une nécrose des tubes contournés des reins et une dégénérescence graisseuse du foie.

L'élément essentiel dans les deux intoxications est une vasodilatation avec suffusions hémorragiques micro et macroscopiques.

POUVOIR TOXIQUE EXPERIMENTAL

Pour préciser le pouvoir toxique du bromure et du chlorure de méthyle et pour déterminer les différents facteurs qui interviennent, de nombreuses expériences furent faites chez l'animal.

TOXICITE DU BROMURE DE METHYLE

SAYERS, YANT, THOMAS et BERGER font inhaler du bromure de méthyle à des cobayes et observent chez ceux-ci une perte de l'équilibre, une augmentation de l'excitabilité neuro-musculaire, une accélération du pouls et de la respiration, des convulsions. Les lésions présentées par le cobaye après intoxication rapidement mortelle sont surtout pulmonaires et hépatiques : congestion, oedème, hémorragies, altération des cellules hépatiques.

MERZBACH, en 1928, expérimente sur le chien et conclut que le bromure de méthyle est quatre fois plus toxique que le tétrachlorure de carbone. Le chien présente des vomissements, puis une difficulté à respirer ; plus tard, il se couche sur le côté et meurt.

KOHN, ABREST, en 1930, fait inhaler à des cobayes successivement :

- 80 à 100 mg de bromure de méthyle par litre d'air : en douze minutes, c'est la narcose complète et en quinze minutes la mort.
- 25 mg par litre : la narcose est obtenue au bout d'une heure et, si on retire le cobaye à ce moment de l'atmosphère toxique, il meurt cependant 2 heures $1/2$ plus tard.
- 10 à 12 mg par litre : après une heure d'inhalation, le cobaye ne présente aucun signe pathologique ; si on le retire, il succombe néanmoins quelques heures après.

DUVOIR, FABRE et LAYANI, en 1939, expérimentent sur des lapins : deux lapins placés dans une atmosphère de 20 g de bromure de méthyle pour 0,315 m³ d'air présentent aussitôt des crises convulsives. Si on les retire, les crises cessent. Placés dans une atmosphère de 10 g pour 0,315 m³, les lapins font des crises convulsives plus tardives. On les retire au bout de cinq minutes : 1 heure $1/2$ après le début de l'intoxication, ils sont somnolents. 2 heures après, une injection intracardiaque de 1 mg d'adrénaline ne produit aucun effet. 3 heures après, les deux lapins sont inanimés ; le glutathion les améliore ; ils se remettent sur leurs pattes, mais tombent après qu'elle

ques minutes. 8 à 10 heures après, ils succombent.

IRISCH, ADAMS, SPENCER et ROWE, en 1940, expérimentent sur de nombreux animaux.

- Une concentration de 10 mg de bromure de méthyle par litre d'air est supportée 24 minutes par le rat et 1 heure par le lapin. Après ce laps de temps, il y a irritation pulmonaire et les animaux qui ont été retirés de cette atmosphère meurent de broncho-pneumonie plusieurs jours après.

- A des concentrations plus basses, les lésions pulmonaires sont moins importantes, mais il y a une excitabilité, un tremblement musculaire et, chez le lapin, une paralysie des extrémités.

- Un séjour de 12 à 24 heures à une concentration de 0,85 mg par litre d'air entraîne la mort de tous les animaux.

- Des rats ont inhalé les vapeurs toxiques au même rythme que les travailleurs : cinq fois par semaine, 8 heures par jour, à une concentration de 0,42 mg par litre. Quelques-uns sont morts entre la première et la troisième semaine. Les autres qui ont subi ce traitement pendant cinq mois présentaient des signes d'intoxication et une faible croissance.

- Enfin, une atmosphère de 0,065 mg par litre a été supportée pendant 6 mois sans aucun trouble par tous les animaux.

La réponse paralytique ou convulsive, qui est régressive, serait fonctionnelle et non pas due à une destruction permanente des tissus. Mais ceci ne correspond pas à la clinique où peuvent persister des séquelles.

Y. STEPHAN, en 1945, étudie les modifications de l'électro-cardiogramme et de la chronaxie en rapport avec l'intoxication par le bromure de méthyle. Les E.C.G. faits sur des cobayes révèlent au début une tachycardie liée à l'irritation réflexe dans le territoire du trijumeau comme avec les gaz irritants. C'est une réponse circulatoire réflexe. Ensuite, une bradycardie sinusale s'installe, signifiant l'atteinte du myocarde.

D'autre part, il y a des troubles de la chronaxie des muscles antagonistes : baisse des chronaxies et égalisation. Ceci serait en rapport avec les troubles parétiques et l'incoordination motrice. Le bromure de méthyle toucherait les centres nerveux de la subordination localisés, d'après LAPICQUE, surtout dans le mésencéphale et dans le cervelet.

air Dose toxique pour l'homme et dosage du bromure de méthyle dans l'

Elle n'est pas très précisée. R. FABRE rapporte qu'une concentra-

tion de 1 pour cent amène la mort rapide et que huit heures dans une concentration de 0,5 pour cent donnent lieu à des symptômes neurologiques bénins. La dose toxique minima doit être très faible, car des accidents aigus surviennent pour une concentration de 10 mg par litre d'air.

Pour doser le bromure de méthyle dans l'air, la méthode la plus employée est celle de KOHN-ABREST, par pyrolyse ; l'air passe dans un tube de quartz chauffé au rouge. Il y a formation d'acide bromhydrique, qui est retenu dans un barboteur avec du nitrate d'argent. L'halogénure d'argent est dissous dans l'ammoniaque. L'argent est précipité par l'hydrogène sulfuré et on dose l'acide bromhydrique dans la solution par action sur la fuschine colorée en milieu sulfurique.

TOXICITE DU CHLORURE DE METHYLE

EULENBERG en 1876 observe chez des pigeons ayant inhalé des vapeurs toxiques une gêne respiratoire, une dilatation pupillaire et une démarche titubante. Ils récupèrent presque instantanément quand on les sort de l'atmosphère toxique.

KICWKA, en 1900, évalue le pouvoir narcotique du chlorure de méthyle au quart de celui du chloroforme :

- une concentration de 3,122 pour cent est sans action sur le lapin,
- une concentration de 3,25 pour cent l'endort en onze minutes,
- une concentration de 4,499 pour cent l'anesthésie en cinq minutes.

MERZBACH, en 1926, expérimente sur le chien. De faibles concentrations produisent un état de dépression avec salivation, puis convulsions. De fortes concentrations causent la mort en moins de 24 heures.

SCHWARTZ, en 1926, étudie l'effet du chlorure de méthyle sur des cobayes. Des cobayes exposés à une concentration de 15 pour cent pendant quinze minutes, deux jours consécutifs, présentent après la deuxième exposition une perte de l'appétit et une faiblesse. Ils meurent en moins de vingt-quatre heures et, à l'autopsie, on note une hyperhémie pulmonaire sans altération hépatique. Des cobayes peuvent supporter une concentration de 3 pour cent pendant quinze minutes, 11 jours sur 18 et 15 jours sur 24, sans manifester de troubles ; après un repos de dix jours, la reprise des expériences amène la mort.

Les animaux présentent parfois des signes paralytiques.

WHITE et SOMMERS, en 1931, déterminent la dose mortelle minima pour les cobayes. Les cobayes séjournent pendant trois jours dans

une concentration de 5/100.000 ; tous restent vivants. Dans une concentration de 7,5/100.000, la moitié meurent. Dans une concentration de 14/100.000 tous meurent.

NUCKOLIS, en 1933, expérimente aussi sur des cobayes.

- Quand la concentration de bromure de méthyle est de 0,5 à 1 pour cent, ils présentent une irritation, puis une dépression. La guérison est lente après 24 heures d'exposition.

- Quand la concentration est de 2,1 à 2,5 pour cent et que la durée d'exposition est de deux heures, ils meurent tous en moins de 48 heures et présentent un œdème pulmonaire avec hémorragies intrapulmonaires, une hyperhémie du foie et du cœur.

- En présence de flamme libre, la toxicité est accrue en raison de la formation de phosgène.

SMITH et VON OETTINGEN, en 1947, expérimentent sur les animaux en se rapprochant des conditions de travail dans l'industrie. Les animaux sont soumis à l'atmosphère intoxiquée six heures par jour et six jours par semaine, et le temps nécessaire pour obtenir la mort de la moitié des animaux est calculé.

Concentration	rats	lapins	cobayes	souris	chiens	chats	poulets
4000 ppm	4 jours	13 j.					
3000 ppm	5 jours	15 j.	1 jour	1 jour	3 j.		
2000 ppm	15 jours	23 j.	3 j.	3 j.	4 j.	27 j.	38 j.
1000 ppm		5 j.	4 j.	5 j.	6 j.		
500 ppm		192 j.	71 j.	113 j.			
300 ppm	rien après 64 semaines						

ppm = parties pour 1 million.

Ils déterminent les différents facteurs intervenant :

- l'espèce animale : les troubles sont plus importants quand l'animal est plus élevé dans l'échelle des espèces ;
- l'âge : les jeunes sont plus résistants ;
- la durée d'exposition : plus elle est longue, moins la survie se prolonge ;
- le taux de concentration : plus il s'élève, plus la mortalité est importante.

Dose toxique pour l'homme et dosage du chlorure de méthyle dans l'air

Elle n'est pas très précisée. Mais, selon L. ROCHE et J. BOUCHET, des expositions à une concentration de 5/10.000 tous les jours pendant deux semaines seraient un danger pour l'homme. Pour W.W. SMITH et W.F. VON OETTINGEN, il faut, dans les entreprises, un taux inférieur à 500 ppm.

Pour doser le chlorure de méthyle dans l'air, la méthode est identique à celle exposée pour doser le bromure de méthyle. L'air passe avec de la vapeur d'eau dans un tube de quartz chauffé à 900°C. Il y a hydrolyse et l'acide chlorhydrique est retenu dans une solution de potasse. Le dosage du chlorure se fait par argentimétrie.

De toutes ces expériences, il résulte que :

- Bromure et chlorure de méthyle sont toxiques et d'autant plus toxiques que :

la durée d'exposition est plus grande,
et la concentration en vapeurs plus élevée ;

- des animaux ne présentant aucun trouble pendant la période d'inhalation peuvent manifester des troubles plusieurs jours plus tard ;

- les fortes concentrations conduisent à une mort rapide par oedème aigu du poulmon et les faibles concentrations agissent en donnant des signes neurologiques ;

- à l'autopsie, on retrouve, comme chez l'homme, une vasodilatation avec hémorragies et oedèmes, mais le chlorure de méthyle ne produit aucune lésion hépatique et sanguine.

PATHOGENIE

VOIES DE PENETRATION DU TOXIQUE

Les vapeurs toxiques pénètrent par les voies aériennes et l'appareil pulmonaire, provoquant ainsi les différents troubles pulmonaires caractéristiques de l'intoxication. C'est la voie de pénétration la plus fréquente.

Cependant, le bromure de méthyle peut traverser la peau chez des sujets exposés à des projections de liquide ou chez des sujets porteurs de masques étanches, qui se trouvent dans une atmosphère à grande concentration du toxique. Les malades ne présentent alors ni signes pulmonaires, ni affection des voies respiratoires, mais des brûlures et des destructions tissulaires.

Le chlorure de méthyle ne peut donner d'intoxication par voie digestive. Les essais expérimentaux faits par YANT, SHOF et CHORMYAK sur des chiens d'une part, et par J.C. WAYTE et P.P. SOMMERS sur des cobayes d'autre part, l'ont prouvé.

Quant au bromure de méthyle, les recherches se sont orientées vers les dangers possibles de consommer des aliments ayant séjourné dans des pièces désinsectisées. Y. STEPHAN a remarqué une plus grande rétention du bromure dans les aliments riches en lipides. DUDLEY dit en conclusion de ses travaux que de fortes concentrations sont toxiques, mais que les petites quantités qui restent dans les fruits et les légumes sont sans danger pour le consommateur.

En somme, en pratique, la voie pulmonaire est la seule voie pour le chlorure de méthyle et reste la plus fréquente pour le bromure qui peut pénétrer dans certains cas à travers la peau.

Essais d'explication du mécanisme de ces deux intoxications

DUVOIR, FABRE et LAYANI, en 1939, donnèrent une explication commune à ces deux intoxications. Il s'agirait d'une "sidération vasculaire plus ou moins brutale et diffuse frappant avec prédominance l'élément capillaro-veinulaire où la stase des hématies détermine leur désintégration visible à l'essaimage de granulations d'hématoïdine". Ils appuient cette théorie :

- sur la clinique où les symptômes font penser aux accidents arsénobenzoliques : début rapide, allure aiguë avec céphalées, vomissements, crises épileptiformes, enfin résolution possible ad integrum de troubles graves.

- sur les constatations anatomiques où prédomine la vaso-dilatation. D'autre part, en faveur de cette hypothèse, on peut signaler la prédominance des lésions pulmonaires et hépatiques chez l'animal et la prédominance des manifestations nerveuses chez l'homme. Cette différence vient de la plus grande sensibilité du système nerveux humain à l'anoxie, consécutive à la vaso-dilatation et à la stase.

La succession en clinique de véritables syndromes focaux serait en faveur d'une inhibition des centres de la vaso-motricité.

Comment expliquer la sensibilité personnelle de certains sujets ? La comparaison avec des arsénobenzènes n'est plus possible. Le bromure de méthyle cause toujours des accidents chez l'animal quand on emploie une dose suffisante. Il ne s'agit donc pas d'une intolérance individuelle, mais d'une intoxication. Cette sensibilité peut être due à une certaine labilité du système neuro-végétatif qui rend plus vulnérable aux agressions nocives. Ou bien n'existe-t-elle peut être pas car le taux de tolérance et le taux mortel sont très voisins.

D'autre part, les accidents oculaires à type de névrite rétro-bulbaire sont en faveur d'une intoxication.

Si la vaso-dilatation est certaine, elle ne peut tout expliquer : les séquelles correspondent cliniquement à des lésions du système nerveux central ; cependant, la preuve anatomique n'a pas été faite, car aucune autopsie n'a pu être pratiquée. Et on ne connaît pas l'origine de cette lésion : rupture vasculaire qui entraînerait une dégénérescence cellulaire ou origine toxique.

Il y a donc sidération vasculaire, sans doute d'origine centrale. Mais quel est le mécanisme véritable de la toxicité ? Le bromure et le chlorure de méthyle disparaissent très vite de l'organisme.

- Pour E. KOHN ABREST, L. DEROBERT et L. TRUFFERT, le bromure de méthyle a disparu en nature vingt heures après l'intoxication. Il serait hydrolysé, libérant acide bromhydrique et alcool méthylique.



- F. SPERLING, F.S. MACRI et W.F. VON COTTINGEN ont étudié en 1950 sur des chiens la répartition et l'élimination du chlorure de méthyle administré par voie intra-veineuse. La disparition est rapide : aussitôt après l'injection, il n'y a pas plus de 20 pour cent de chlorure de méthyle dans les tissus et les humeurs, et, une heure après, pas plus de 10 pour cent. La quantité éliminée par voie pulmonaire dans l'heure qui suit est de 5 pour cent et celle éliminée par les urines et la bile est infime. L'élimination pulmonaire est fonction du taux dans le sang. La répartition se fait en concentration identique dans le sang et les organes. Le mécanisme de disparition n'est pas précisé. On peut supposer qu'il s'agirait d'une hydrolyse,

L'importance fut donnée tour à tour au radical méthyle aux ions Br et Cl.

Importance du radical méthyle :

JACQUET s'en est fait le promoteur, rapprochant de l'intoxication par l'alcool méthylique celle par le bromure de méthyle. W.W. SMITH, plus tard, en a rapproché celle par le chlorure de méthyle.

L'alcool méthylique cause aussi des accidents nerveux et oculaires, mais les accidents oculaires, en particulier la névrite rétro-bulbaire, sont beaucoup plus fréquents qu'avec le chlorure et le bromure de méthyle où la névrite rétro-bulbaire est exceptionnelle.

Enfin, les dosages pour retrouver l'alcool méthylique n'ont pas été démonstratifs : E. KOHN ABREST, L. DERCBERT et L. TRUFFERT l'ont recherché chez un enfant de 19 mois décédé intoxiqué par le bromure de méthyle ; ils ont trouvé 8 mg pour 100 g dans le sang et pas de traces dans les viscères. Mais on avait administré des produits méthyliques à l'enfant, donc les résultats sont douteux.

D'autre part, on peut retrouver dans les urines de sujets intoxiqués par le chlorure de méthyle de l'acide formique : produit d'oxydation de l'alcool méthylique. Mais on ne peut en conclure que l'intoxication est due à l'alcool méthylique.

Importance des ions Br et Cl

Ion Br - JEANNERET a remarqué une analogie clinique entre le bromure de méthyle et les bromures alcalins qui donnent lieu à des céphalées, de la stupeur, une ivresse bromique avec titubation, tremblements, délire ; à des doses plus élevées, apparaît de la dysarthrie. Le bromure de camphre peut donner des crises épileptiformes.

D'autre part, on peut doser le brome dans l'organisme des intoxiqués par entraînement par un courant d'air chaud puis pyrolyse avec fixation par la potasse aqueuse à 10 pour 100. On opère alors comme pour le dosage dans l'atmosphère. La dose normale de brome dans l'organisme a été étudiée par CHATAGNON sur plus de 1.000 cas :

Dans les urines : quelques 1/10^è de mg, à 5 à 6 mg par jour,

Dans le sang : 0,20 mg à 4 mg pour 1.000.

Y. STEPHAN a dosé le brome total, le brome volatil et le brome fixe dans les différents organes de plusieurs animaux intoxiqués. Il a classé selon une teneur décroissante en brome total les différents viscères : poumons, foie, reins, cerveau, vessie, cœur, muscle, sang,

moëlle épinière, peau et poils, tissu osseux, organes génitaux, graisse. Il n'y a pas de brome dans les surrénales, ni dans le pancréas. Le brome volatil est plus important quand la mort survient peu de temps après l'inhalation des vapeurs toxiques. Le brome fixe est plus important quand l'intoxication est plus longue. En outre, Y. STEPHAN a fait in vitro des essais de fixation du bromure de méthyle sur les organes. Le cerveau a le plus d'affinité pour la fixation du brome, puis le foie et les poumons, puis les reins.

Mais on ne saurait donner toute l'importance au brome dans l'intoxication par le bromure de méthyle, car l'absorption simultanée de bromure de sodium et d'alcool méthylique ne donne pas d'accidents comparables au bromure de méthyle, bien que le taux de brome dans le sang soit élevé à 90 mg pour 100.

Ion Cl - Nous ne connaissons pas d'étude spéciale faite sur le dosage du chlore dans les organes. On peut cependant remarquer que parmi les dérivés chlorés du méthane la toxicité croît avec le poids moléculaire et le nombre d'atomes de carbone :

- le chlorure de méthylène $\text{CH}_2 \text{Cl}_2$ possède une action narcotique évaluée environ au tiers de celle du chloroforme et une action toxique cardiaque, hépatolytique, hémolytique ;
- le chloroforme CH Cl_3 est narcotique, hémolytique, toxique pour le rein et le foie ;
- le tétrachlorure de carbone C Cl_4 n'est pas narcotique, mais très toxique pour le foie et le rein.

Cependant, on ne peut en conclure un rôle particulièrement important attribué à l'ion Cl .

Les symptômes de l'intoxication sont provoqués ni par le radical méthyle, ni par les ions Cl ou Br isolés, mais par la molécule tout entière. MÖLLER et IRJSCH ont démontré que l'ion Br ne traverse pas les membranes cellulaires et que les molécules de bromure de méthyle peuvent le faire. Les travaux de MILLER et HAGGARD permettent de dire qu'une partie du bromure de méthyle se trouverait hydrolysée dans le sang : ceci expliquerait la disparition rapide de la circulation dès les premiers symptômes. Une autre partie traverserait la paroi cellulaire et dans le protoplasme subirait un processus chimique, provoquant les accidents graves toxiques : ceci expliquerait la période de latence précédant ces derniers.

A l'intérieur de la cellule, comment agit le bromure de méthyle ?
Plusieurs explications sont possibles :

1 - L'hydrolyse libre de l'alcool méthylique. Cet alcool qui donne par oxydation de l'acide formique et du formol inhibe le ferment de WARBURG. L'alcool méthylique étant libéré dans la cellule, il suffit d'une faible quantité pour provoquer des troubles.

2 - L'hydrolyse libère aussi de l'acide bromhydrique qui agirait sur le protoplasme cellulaire.

3 - Le bromure de méthyle se répartit dans les organes suivant leur richesse en lipoides. Cette affinité pour les graisses expliquerait les troubles du système nerveux. Cependant, chez l'animal, le système nerveux possède la même richesse en lipoides et cependant les signes pulmonaires et hépatiques prédominent.

4 - La combinaison du bromure de méthyle avec les amines du protoplasme cellulaire et en particulier avec les acides aminés indispensables est possible. ROCHON, LUBATTI, WINTERINGHAM et LEWIS ont prouvé que la rétention du bromure de méthyle par divers aliments est due en grande partie à une combinaison avec les protéines par action sur les groupes aminés et sulfhydrylés. HERMETTE et SHILLENBERGER ont remarqué que la farine fumigée au bromure de méthyle possède une odeur désagréable lorsqu'elle est soumise à l'action de la potasse alcoolique. Ceci est dû à une combinaison bromométhylée de la méthionine qui peut être décomposée par les alcalis avec libération de sulfure diméthylque malodorant. La méthionine, acide aminé essentiel, a donc disparu. Ces recherches n'ont pas été effectuées sur les cellules animales.

En ce qui concerne le chlorure de méthyle, qui, du point de vue clinique, suit la même évolution que le bromure, on peut émettre l'hypothèse que, lui aussi, pénétrerait dans la cellule, expliquant ainsi le temps de latence, et provoquerait les symptômes de l'intoxication en troublant les processus vitaux de la cellule.

Quant aux manifestations tégumentaires, elles paraissent liées à la libération d'acide bromhydrique et d'acide chlorhydrique par hydrolyse. L'hydrolyse du chlorure de méthyle étant plus lente que celle du bromure, ceci expliquerait la moins grande fréquence des brûlures dues au chlorure. Le fait que les lésions seraient dues aux produits de décomposition permettrait de comprendre le temps de latence.

T R A I T E M E N T

Il n'existe pas de traitement spécifique ; il n'y a pas d'antidote. Le traitement est purement symptomatique et à peu près inefficace. Les symptômes des deux intoxications étant voisins, le traitement est à peu près semblable.

- Dans les formes moyennes : la guérison est de règle après intoxication par le chlorure de méthyle et elle a lieu dans les quatre cinquièmes des cas après intoxication par le bromure ;

- Dans les formes légères, le repos avec arrêt de travail de quelques jours suffit.

- Seules les formes graves demandent un traitement :

- 1 - Tonicardiaques : digitaline, caféine.
- 2 - Anticonvulsivants : bromure de potassium. Dans l'intoxication par le chlorure de méthyle, il faut prescrire les médicaments chlorés tels que le chloroforme, et le chloral.
- 3 - Oxygène ou carbogène jusqu'à la disparition des signes d'oedème pulmonaire ou jusqu'à la disparition de l'odeur de l'haléine.
- 4 - Alcalinisants pour lutter contre l'acidose : sérum glucosé bicarbonaté. L'acidose est parfois très marquée comme le montre l'observation de HADENGENGUE et M. GAULTIER.

DUVOIR, FABRE et LAYANI ont expérimenté un traitement par des vaso-constricteurs et ont essayé l'adrénaline sans succès. Ils ont aussi administré du glutathion qui apporte une amélioration passagère.

Les deux malades dont nous avons rapporté les observations ont été traités par le largactyl, per os dans le cas du chlorure de méthyle, et intra-musculaire dans le cas du bromure, et par le phénégan.

Les brûlures sont soignées par neutralisation à l'aide d'un lavage bicarbonaté et ensuite tannage.

P R E V E N T I O N

Les accidents qui peuvent être graves, le traitement qui est à peu près inefficace, obligent à prendre des mesures de prophylaxie, surtout pour le bromure de méthyle qui est plus toxique et qui possède seul une législation de prévention.

PREVENTION DES INTOXICATIONS PAR LE BROMURE DE METHYLE

Elle est codifiée dans :

- l'arrêté du 13 Août 1945 sur la désinsectisation ;
- l'arrêté du 10 Juillet 1946 autorisent certains corps pour la désinsectisation ou la dératisation des locaux d'habitation ;
- le décret du 10 Décembre 1948 sur les mesures d'hygiène, applicables au personnel exposé à l'intoxication par le bromure de méthyle ;
- l'arrêté du 10 Décembre 1948 fixant les termes de l'avis indiquant les dangers du bromure de méthyle ;
- l'arrêté du 10 Décembre 1948 fixant les termes de recommandations pour les visites médicales du personnel exposé à l'intoxication par le bromure de méthyle ;
- l'arrêté du 11 Octobre 1950 demandant une étiquette rouge orangée sur les récipients contenant du bromure de méthyle.

La prévention est à la fois collective, individuelle et médicale.

1 - Du point de vue collectif

La fabrication du bromure de méthyle et les opérations chimiques comportant son utilisation doivent se faire dans des appareils clos placés à l'air libre ou dans des locaux séparés des autres locaux de travail.

Les réservoirs et les canalisations doivent être étanches pour empêcher toute fuite. Ils seront vérifiés au moins une fois par an et les dispositifs pour remplir les extincteurs le seront tous les trois mois.

Le transvasement à l'air libre se fera au-dessus d'une aspiration par descensum et à - 10°.

Si l'opération se passe dans un local fermé, il faut qu'il soit bien séparé des autres locaux de travail et bien ventilé. Le transvasement se fera alors dans une cage ou sous une hotte et les récipients remplis seront évacués immédiatement.

Le stockage se fera à l'air libre ou dans un local isolé et ventilé.

Il faut signaler que des fenêtres situées à une hauteur habituelle ne suffisent pas à produire une bonne aération, car les vapeurs lourdes stagnent dans la partie inférieure et il faut un ventilateur pour brasser l'air.

Le bromure de méthyle qui sert au remplissage des extincteurs devra contenir un odorisant pour dépister la moindre fuite, du mercaptan par exemple.

Les opérations de désinsectisation sont bien réglementées : autorisation préfectorale, adjonction au bromure de méthyle d'un détecteur, sélection médicale du personnel qui doit porter masques et vêtements protecteurs, organisation des premiers secours, précautions vis-à-vis des habitations voisines, contrôle terminal de l'atmosphère par des animaux témoins.

2 - Du point de vue individuel

Les travailleurs doivent être munis de vêtements spéciaux qu'ils laissent dans une armoire individuelle ou exposés à l'air libre après leur travail. Ils possèdent en outre une armoire vestiaire individuelle pour les vêtements de ville. Ceux qui font des travaux particulièrement dangereux auront un masque ou un appareil isolant. Les masques doivent être vérifiés souvent, car leur efficacité peut être illusoire.

3 - Du point de vue médical

Un examen médical est obligatoire avant le commencement du travail et on éliminera les sujets moins résistants en recherchant en particulier les tares nerveuses, pulmonaires ou cardio-vasculaires ainsi que des intoxications antérieures. Cet examen sera renouvelé un mois après, puis tous les six mois. Au moindre signe d'intoxication, l'ouvrier sera changé de poste.

Tout ouvrier qui se déclare indisposé par son travail sera l'objet d'un examen médical ainsi que tout travailleur s'étant absenté plus d'une semaine pour maladie.

Si un ouvrier est intoxiqué, tout le personnel occupé dans le même local sera examiné médicalement.

Un registre spécial mentionne les dates et durées d'absence pour maladie.

Un avis indiquant les dangers du bromure de méthyle et les moyens de les éviter sera affiché dans tous les ateliers.

Le plus simple serait de ne plus utiliser le bromure de méthyle : on tend, dans la désinsectisation, à l'abandonner et, dans la fabrication des extincteurs, à le remplacer par de la mousse carbonique inoffensive.

PREVENTION DES INTOXICATIONS PAR LE CHLORURE DE METHYLE

Il n'existe pas de législation. Cependant, il y a un travail de prévention à accomplir.

1 - Du point de vue collectif

Il faut détecter les fuites, mais les vapeurs sont inodores et incolores.

On peut cependant les mettre en évidence par la coloration vert-bleu que prend la flamme quand il y a du chlorure de méthyle. Mais, pour employer cette méthode, il faut soupçonner déjà l'existence d'une fuite.

Le procédé le plus employé est l'emploi d'un "agent avertisseur" que l'on mélange au toxique. Cet agent est : soit l'acroléine, utilisée au taux de 1 pour cent, qui produit un larmoiement, soit la phénacétine, utilisée en Allemagne, qui possède une odeur désagréable, soit une substance colorante, utilisée aux Etats-Unis, qui teinte les orifices de fuite en rouge.

Les locaux seront bien ventilés, bien séparés des autres locaux de travail.

Les manipulations de chlorure de méthyle se feront au-dessus d'un aspirateur per descensum.

2 - Du point de vue individuel

Les travailleurs qui réparent les appareils frigorifiques dans des lieux mal aérés doivent porter un masque efficace.

3 - Du point de vue médical

Il y a lieu de faire un examen soigneux à l'embauchage et de poursuivre une surveillance rigoureuse à la recherche des moindres signes d'intoxication.

Le chlorure de méthyle peut être remplacé dans son utilisation comme réfrigérant par le dichlorofluorométhane, encore appelé Fréon ou F 12 ou Kisétic n° 12, qui n'est pas toxique, est stable, non inflammable, non corrosif pour les métaux. Son point d'ébullition est $-29^{\circ}8$ et son point de congélation -155° . C'est par conséquent un très bon réfrigérant.

R E P A R A T I O N

Devant l'extension des intoxications dues au bromure et au chlorure de méthyle, le décret du 16 Mars 1948 a ajouté ces dernières aux maladies professionnelles indemnifiables. Les troubles causés par le bromure de méthyle, les travaux susceptibles de les occasionner et le ~~délai~~ délai de prise en charge qui est de sept jours, font l'objet du 26ème tableau. Pour le chlorure de méthyle, c'est le 27ème tableau ; le délai de prise en charge est également de sept jours.

D'autre part, de nombreux cas peuvent être considérés comme accidents du travail "l'accident étant dû à un événement imprévu, soudain, anormal, à l'occasion ou du fait du travail", tandis que la maladie professionnelle survient dans les conditions normales du travail. Seront considérés comme accidents par exemple les intoxications survenues après l'explosion d'un appareil frigorifique ou l'écoulement à l'air libre de bromure de méthyle.

C O N C L U S I O N S

1 - Bromure et chlorure de méthyle sont donc deux produits de formule chimique voisine, étant tous deux des dérivés halogénés du méthane.

2 - Ils donnent des accidents assez comparables, quoique différents, comme le prouvent deux intoxications rapportées, observées à quelques jours de distance dans un même service hospitalier. Cependant, le bromure de méthyle est plus dangereux que le chlorure. Voici ces deux observations :

Après un début rapide, avec vertiges, ébriété, vomissements, survient une phase de latence qui précède l'apparition de manifestations neuro-psychiques :

- pour le bromure de méthyle, c'est le syndrome classique fait de céphalées, de tremblement, de dysarthrie, de signes cérébello-ataxiques, de confusion mentale, puis d'agressivité ;

- pour le chlorure de méthyle, il s'agit d'un état inhabituel, fait de contracture intense des muscles du membre inférieur droit, d'une agitation importante avec tremulations généralisées à tout le corps, d'un léger tremblement des membres supérieurs et d'une discrète hypermétrie, d'une lenteur de l'idéation avec anxiété.

3 - La physiopathologie est encore très mal précisée ; elle semble univoque pour les deux corps.

4 - La thérapeutique est purement symptomatologique, donc à peu près inefficace. D'où l'intérêt d'opérer une prévention sérieuse. En particulier, dans trop de petites entreprises, le travail exposant à des corps nocifs s'effectue sans précautions, dans des conditions précaires, exposant à des dangers graves.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur PIEDELLIEVRE

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

BROMURE DE METHYLE

- BENATT (A.J.), COURTNEY (T.R.B.) - Uranaenia in methyl bromide poisoning a case report - (British Journal of Industrial medicine, 1948, 5, 21)
- BERTIN (R) - L'intoxication par le bromure de méthyle - (Thèse, Paris, 1937)
- BEYNE, GOETT - Toxicité de certains appareils extincteurs d'incendie et précautions qu'ils comportent dans leur emploi - (Archives de médecine et de pharmacie navales, 1934, 124, 409-427)
- BRUHIN (J.) - Intoxication percutanée par bromure de méthyle au cours d'un travail de désinfection - (Revue suisse des accidents du travail et des maladies professionnelles, 1941, n° 4)
- CADE, MAZEL - Intoxication par le bromure de méthyle - (Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, 1923, 38, 722-727)
- DALBOUZE (P.M.) - Accidents toxiques professionnels dus au tétra-chlorure de carbone et au bromure de méthyle - (Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux, 1945, 83ème année, 33-40)
- DECHAUME (J.), BOURRAT (L.), SCHOTT (B.) - Intoxication par le bromure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1946, 7, 44)
- DECHAUME (J.), BOURRAT (L.), SCHOTT (B.), BUFFARD (P.) - Séquelles d'intoxication professionnelle par le bromure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1948, 9, 49)
- DEUNIE (Médecin-Lieutenant-Colonel) - Intoxication par le bromure de méthyle en milieu militaire - (Toulouse médical, 1953, 585-601)
- DUPORT (M.) - Un cas d'intoxication par bromure de méthyle - (Séance du 6 Avril 1948 à la Société de médecine du travail de Bordeaux, Archives des maladies professionnelles, 1949, 10, 160.
- DUVOIR (M.), FABRE (R.), LAYANI (F.) - Intoxication par le bromure de méthyle - (Bulletin des Sciences pharmaceutiques, 1939, 15-26)

- DUVOIR (M.), DEROBERT (L.) - Etude anatomo-pathologique de l'intoxication par le bromure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1944, 6, 149)
- FABRE (R.), TRUHAUT (R.) - Produits phytopharmaceutiques - (Sodes, 1954, 54)
- FIEVRET (G.), MARCHAND (M.) - Brûlures par bromure de méthyle d'un extinc-teur - (Séance du 4 Mars 1950 à l'Association du travail et d'hygiène industrielle de la région du Nord, Archives des ma-ladies professionnelles, 1951, 12, 335)
- GALLAIS (P.), GASTAUD (H.), CARDAIRE (G.), PLANQUES (L.), PRUVOST (A.) - Etude électro-encéphalographique d'une épidémie d'intoxica-tions par le bromure de méthyle - (Revue neurologique, 1951, 84, 677-680)
- GAULTIER (M.), HADENGUE (H.) - Acidose au cours d'une intoxication mortelle par le bromure de méthyle - (Annales de Médecine légale, 1947, 27-28, 78-79)
- GAYRAL (M.) - Troubles vaso-moteurs graves de l'extrémité céphalique par intoxication par bromure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1949, 10, 358)
- GRIGNARD - Traité de chimie, t. 2, 710-711
t. 3, 282-274-471
- HEUYER, PLATTARD, DE POLIGNY - Conséquences médico-légales de quatre cas d'intoxication par le bromure de méthyle - (Annales de Méde-cine légale, 1946, 99)
- INGRAN (F.R.) - Methyl bromide fumigation and control in the date packing industry - (Archives of Industrial Hygiene and occupational medicine, 1951, 4, 193-198)
- IRISCH (D.D.), ADAMS (E.M.), SPENCER (H.G.), ROWE (V.K.) The reponce atten-ding exposure of laboratory animals to vapors of methyl bro-mide - (Journal of industrial hygiene and toxicology, 1940, 22, 218-230)
- IRISCH (D.D.), ADAMS (E.M.), SPENCER (H.G.), ROWE (V.K.) - Chemical changes of methyl bromide in the animal body in relation to its physio-logical effects - (Journal of Industrial hygiene and toxicolo-gy, 1941, 23, 408)
- JAUQUET (A.) - Ueber brommethylvergiftung aus der medicinischen Klinik zu Ba-sel - (Deutsches Archiv Klinische Medizin, 1901, 71, 370)
- JEANNERET (J.) - Les intoxications par le bromure de méthyle dans l'industrie (Thèse Lyon, 1921)
- JORDI (A.U.) - Intoxications par le bromure de méthyle par résorption cutanée (Archives des maladies professionnelles, 1952, 13, 330)

- KISSEL (P.), BASSOT (J.), ARNOULD (G.) - Un cas d'intoxication par le bromure de méthyle - (Revue de médecine de Nancy, 1950, 75, 292-296)
- KOHN-ABREST (E.), DEROBERT (L.), TRUFFERT (L.) - Toxicologie du bromure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1946, 7, 85)
- LECHEVALLIER (G.) - Des intoxications par le bromure de méthyle - (Thèse Paris, 1944)
- MAZEL (P.), BOURRET (J.), ROCHE (L.) - Intoxication familiale de cinq personnes au cours d'une désinsectisation par le bromure de méthyle, 3 morts - (Archives des maladies professionnelles, 1946, 7, 38)
- MERCIER (A.) - Manifestations oculaires provoquées par le bromure de méthyle - (Gazette médicale de France, 1942, 49, 342-343)
- MICHAUX (J.), CLERCY (A.), LECHEVALLIER (G.) - A propos de treize cas d'intoxication par le bromure de méthyle dont sept collectifs et deux mortels - (Archives des maladies professionnelles, 1945, 6, 143)
- MICHAUX (L.), COURCHET (J.L.), LECHEVALLIER (G.) - Sept observations d'intoxication d'atelier par bromure de méthyle - (Revue neurologique, 1944, 26, 229)
- MICHAUX (L.), COURCHET (J.L.) - Les troubles mentaux dans l'intoxication professionnelle par le bromure de méthyle - (Annales de Médecine Psychiatrique, 1948, 2, 210-214)
- MILLER (D.F.), HAGGARD - Intracellular penetration of bromides as a feature in the toxicity of allyl bromides - (Journal of industrial hygiene and toxicology, 1943, 25, 423-443)
- Mc DONALD (A.C.), MONRO (J.C.), SCOTT (G.I.) - Fatal case of poisoning due to inhalation of methyl bromide - (Lancet, 1950, n° 4676, 441-442)
- OLIVA (A.) - Intossicazione da bromuro di metile - (Rivista sintetica-critica Folia Medica Napoli, 1941, 27, 257)
- PEDOYA (C.), JULIA (A.) - Notes sur trois cas d'intoxications aiguës par le bromure de méthyle - (Constantine Médical, 1951, 2ème année, 270-273)
- PERON (N.), DUBOIS (J.C.) - Intoxication aiguë par le bromure de méthyle. Valeur des symptômes lenticulaires - (Revue neurologique, 1945, 77, 293)
- POMMIER (L.) - L'intoxication par le bromure de méthyle - (Thèse, Lyon, 1947)
- PRAIN (J.), HARVEY SMITH (G.) - A clinical pathological report of eight cases of methyl bromide poisoning - (British Journal of

industrial medicine, 1952, 9, 44-49)

RAVAULT (P.), BOURRET (J.), VIGNON (G.) - Intoxication aiguë mortelle par le bromure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1946, 7, 43)

ROGER (H.), SIMINON (R.) - Les intoxications par le bromure de méthyle - (Annales de médecine, 1948, 49, 488-498)

SABATIER (M.L.) - Intoxication aiguë par le bromure de méthyle en milieu militaire. ("La maladie de l'extincteur" - Séance du 28 Mai 1953 à la Société de Médecine et d'Hygiène du travail de Strasbourg, Archives des maladies professionnelles, 1953, 14, 508)

STEPHAN (Y.) - Toxicologie du bromure de méthyle - (Thèse de Pharmacie, Paris, 1945)

WYERS (H.) - Methyl bromide intoxication - (British Journal of Industrial Medicine, 1945, 2, 24-29)

CHLORURE DE METHYLE

CANEPA (A.D.), COURTIS (J.J.) - Intoxicacion por cloruro de metilo (gas de las Refinerias), consideraciones clinicas, toxicologicas y medico-legales - (Prensa Medica Argentina, 1951, 38, 2738-2742)

CHALMERS - Porphyruria in a case of industrial methyl chloride poisoning - (Lancet, 1941, 11, 860)

DUMM (R.), SMITH (V.) - Acute and chronic toxicity of methyl chloride - (Archives of Pathology, 1947, 43, 296)

DUVOIR (M.), GAULTIER (M.) - Intoxication par le chlorure de méthyle employé comme frigorifique - (Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, 1940, 42, 732)

FABRE (R.), ROUGIER (G.) - Sur deux cas d'intoxication par le chlorure de méthyle - (Séance du 4 Novembre 1947 à la Société de Médecine du travail de Bordeaux, Archives des maladies professionnelles, 1948, 9, 324)

GARDE (A.), ETIENNE (R.) - Névrite optique rétro-bulbaire par le chlorure de méthyle - (Revue oto-neuro-ophtalmologique, 1951, 23, 480-482)

GARDE (A.), BOULLIAT, CHAVANNES - Hémiparkinson chez un ouvrier exposé au chlorure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1953, 14, 69)

HOWARD HANSEN, WEAUER (N.K.), VENABLE (F.S.) - Methyl chloride intoxication report of system cases - (Archives of Industrial hygiene and occupational medicine, 1948, 8, 328-334)

- MAC NALLY - Eight cases of methyl chloride poisoning with three deaths - (Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 1946, 28, 94)
- DALATERRE (M.), ESPINASSE (J.), LOWENBERG - Trois cas d'intoxication par le chlorure de méthyle - (Cahiers de Pratique médico-chirurgicale, 1948, 22ème année, 43-48)
- ROCHE (L.), BOUCHET (J.) - L'intoxication par le chlorure de méthyle - (Archives des maladies professionnelles, 1948, 9, 406)
- SPERLING (F.), MACUI (F.J.), VON OETTINGEN (W.F.) - Distribution and excretion of intravenous by administered methyl chloride - (Archives of Industrial Hygiene and occupational Medicine, 1950, 1, 215-224)
- SMITH (W.W.), VON OETTINGEN (W.F.) - The acute and chronic toxicity of methyl chloride
- 1 - Mortality resulting from exposures to methyl chloride in concentrations of 4.000 to 300 parts per million - (Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 1947, 29, 47)
 - 2 - Symptomatology of animals poisoned by methyl chloride - (Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 1947, 29, 123)
- VAN RAALTE (H.G.S.), TODEN VAN VELZEN - Methyl chloride intoxication - (Industrial Medicine, 1945, 14, 707-709)
- VAUTIER (J.) - De l'intoxication par le chlorure de méthyle employé comme agent réfrigérant - (Thèse, Paris, 1940)
- VEYRIERE (M.P.), M. ROCHE - Néphrite aiguë grave après intoxication par le chlorure de méthyle - (Lyon Médical, 1949, 181, 296)

